

PTO HAS COPY

世界知的所有権機関
国際事務局



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 A61K 33/26, 9/08, 47/10, 47/14, 47/18</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/05342</p> <p>(43) 国際公開日 1998年2月12日 (12.02.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02717</p> <p>(22) 国際出願日 1997年8月5日 (05.08.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/206739 1996年8月6日 (06.08.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 阪田 泰子 (SAKATA, Yasuko) [JP/JP] 角田 健司 (TSUNODA, Kenji) [JP/JP] 中野 洋 (NAKANO, Hiroshi) [JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: LIQUID PREPARATION COMPRISING IRON COMPOUND</p> <p>(54) 発明の名称 鉄化合物含有液剤</p> <p>(57) Abstract A liquid preparation comprising an iron component, an eugenol-containing component and at least one salt selected from among L-amino acid salts and gluconic acid salts. This liquid preparation is suppressed in the thermal change with time inherent in liquid preparations for internal use comprising iron compounds, is excellent in long-term stability of quality, and exhibits good feelings in administration.</p>		

(57) 要約

鉄成分、オイゲノール含有成分、並びにL型アミノ酸塩及びグルコン酸塩の少なくとも1種からなる鉄化合物含有液剤。

鉄成分を含有する内服液剤の経時的な熱変化を抑え、長期的に品質が安定で服用感が良好な液剤を提供することを目的とする。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	ババルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	ID	インドネシア	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	JP	日本	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	KE	ケニア	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KR	大韓民国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェッコ共和国	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク			SD	スーダン		
EE	エストニア						

明 細 書

鉄 化 合 物 含 有 液 剤

技術分野

本発明は、鉄成分を含有する内服液剤の風味の悪化による品質低下及び服用感を改善した液剤に関する。

背景技術

鉄成分を含有する液剤を温度調節ができない室内に一定期間保管した場合、夏季には常温より高温に、冬季には常温より低温になることから、経時的な熱変化を受け品質及び服用感の低下を生じる。

経時的な変化としては、水溶液中での鉄成分及びその他の成分の安定性及び味などの性状の変化が挙げられる。特に、鉄マスキング味の変化が著しく、製造直後から3ヶ月間まではマスキングできていたものが、6ヶ月以降になると鉄味が感じられ服用するのに違和感を感じるようになる。1年以上になると鉄味が強くなり、更に2年以上保管した状態では、鉄味が非常に強くなり服用に抵抗感を感じ、品質上の低下が著しくなる。

鉄成分を含有する液剤の風味の改善法としては、アルコール成分を0.1重量%以上添加する方法（特開平4-27369号公報）や、少なくとも0.1%の果実ジュースもしくはコーラ風味料又は少なくとも3重量%の果実ジュース（グレープジュース、ナシジュース、パッションフルーツ、パイナップルジュース、バナナジュースもしくはバナナピューレ、アプリコットジュース、オレンジジュース、レモンジュース、グレープフルーツジュース、リンゴジュース、グランベリージュース、トマトジュース、タンジリンジュース又はそれらの混合物）を添加する方法（特開昭64-86858号公報、特開平2-72843号公報）などが報告されている。しかし、従来の方法では長期的に良好な風味の維持が十分ではなかった。

本発明の目的は、鉄成分を含有する内服液剤の経時的な熱変化を抑え、長期的

に品質が安定で服用感が良好な液剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、上記問題を解決すべく種々のマスキング効果剤について鋭意研究を実施した。その結果、鉄成分を含有する液剤中に前記従来技術に記載のジュースには含まれないオイゲノール含有成分を配合することにより、又は更にL型アミノ酸塩及びグルコン酸塩を配合することにより、鉄味のマスキングができることを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、鉄成分及びオイゲノール含有成分からなる鉄化合物含有液剤である。また、他の本発明は、鉄成分、オイゲノール含有成分、並びにL型アミノ酸塩及びグルコン酸塩の少なくとも1種からなる鉄化合物含有液剤である。

本発明において、鉄成分とはクエン酸鉄アンモニウム、クエン酸第一鉄ナトリウムなどであり、これらを1種又は2種配合することができる。鉄成分の配合量は、液剤中に0.0005～0.1W/V%、好ましくは0.001～0.08W/V%である。鉄の含有量が0.0005W/V未満では鉄成分を配合することによる効果が弱くなり、0.1W/V以上では鉄味のマスキングが充分に行えなくなる。

オイゲノール含有成分としてはバナナ香料などを挙げることができる。オイゲノール含有成分は、液剤中に0.001～10W/V%、好ましくは0.005～1.0W/V%配合させるのがよい。

L型アミノ酸としては、L-アスパラギン酸、グルタミン酸などを挙げることができる。L型アミノ酸及びグルコン酸の塩としては、2価の金属イオン、例えばカルシウム、マグネシウム、銅、亜鉛、マンガンなどを挙げることができる。これらの中で、L型アミノ酸塩としてはL-アスパラギン酸マグネシウムが、グルコン酸塩としてはグルコン酸カルシウムが最も好ましい。L型アミノ酸塩は、液剤中にL型アミノ酸として0.02～3.0V/W%、好ましくは0.1～1.0V/W%配合させるのがよく、グルコン酸塩は、液剤中にグルコン酸として0.02～2.0V/W%、好ましくは0.05～0.5V/W%配合させるのがよい。

なお、本発明においては、鉄味のマスキングをより効果的にするために、鉄成分を含有する液剤にオイゲノール含有成分、L型アミノ酸塩及びグルコン酸塩の

3種を配合することがさらに好ましい。

3種を配合する場合の本発明の液剤は、例えば鉄成分を溶媒に溶解後、その溶液にL型アミノ酸塩を添加し、加熱したグルコン酸塩水溶液を添加する方法により製造することができる。また、オイゲノール含有するバナナ香料を添加する場合は、L型アミノ酸に続き添加するのが好ましい。

本発明の液剤には、上記必須成分の他、必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、賦形剤、抗酸化剤、界面活性剤などを本発明の効果を損なわない範囲で配合することができる。

賦形剤としては、例えばエリスリトール、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、ブドウ糖、白糖、果糖、乳糖、ステビアなどが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えばジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、 α -トコフェロール、クエン酸等が挙げられる。

界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。

さらに、本発明においては、必要に応じて他の生理活性成分、ホルモン、栄養成分、香料等を混合することにより、嗜好性をもたせることもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例をあげ、本発明を具体的に説明する。

実施例1～3及び比較例

表 1

成分 \ 配合量 (mg)	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例
クエン酸鉄アンモニウム	18	18	18	18
グルコン酸カルシウム	200	200		
L-アスパラギン酸マグネシウム	500	100		500
タウリン	500	500	500	500
ビタミンB ₂ リン酸エステル	2.5	2.5	2.5	2.5
ビタミンB ₆	5	5	5	5
無水カフェイン	50	50	50	50
アップル系, アセロラ系, ペアー系, ピーチ系, プラム系, チェリー系, マスカット系 上記混合フレーバー	45	45	45	50
バナナフレーバー	5	5	5	—

上記薬剤とステビア15mg、果糖・ブドウ糖混合液6g、安息香酸0.03g、クエン酸0.2g及び蒸留水を混合し、50ml液剤とした。

試験例

〔試験方法〕

- (1) パネル：22～35歳の健常者10名（内訳として男3名，女7名）を用いた。
- (2) 比較例で製造した液剤を、常温にて3年間放置した経変品の鉄味風味変化の悪化度を基準として、同処方液剤を65℃で保存したところ、3日間放置すると前記基準と同等の鉄味風味変化の悪化度が得られたため、試験方法として65℃3日間での検討とした。

実施例 1～3 及び比較例で製造した液剤を、温度 65℃ に保った恒温暗室に 3 日間放置したのち、パネルに各々 10 ml 飲ませ、パネルが感じた鉄味の程度で評価した。なお、評価基準は下記 5 段階とした。

鉄味の程度 5：非常に強く鉄味がするので服用するのが難しい。

服用感是非常に悪い。

4：強く鉄味がするのが服用することはできる。

服用感は大変悪い。

3：鉄味がするが服用することはできる。

服用感はかなり悪い。

2：やや鉄味がするが服用することはできる。

1：鉄味がしない。

[試験結果]

結果を表 2 に示した。

以上の結果より、オイゲノールを含有する成分（バナナフレーバー）を添加することにより鉄味風味変化の悪化を軽減することができること、また、L 型アミノ酸塩及びグルコン酸塩を配合するとさらにその効果が得られることが明らかとなった（ $P < 0.05$ ）。

表 2

パネルNo.	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例
1	2	3	3	4
2	2	2	2	3
3	2	2	2	3
4	2	2	2	4
5	3	3	3	3
6	3	3	3	3
7	2	2	2	3
8	2	3	3	4
9	2	2	3	3
10	2	3	3	4
平均	2.2	2.5	2.6	3.4

産業上の利用可能性

本発明により、保存時の温度変化や経時的な変化によって生じる鉄味風味変化の悪化度を最小限にとどめ、品質上、製造時と同程度または近い風味に保った嗜好性の高い鉄含有液剤を提供することが可能となった。

従って、滋養強壮、虚弱体質、肉体疲労・病中病後・胃腸障害（虚弱）・食欲不振・血色不良・冷え症・栄養障害・発熱性消耗性疾患・妊娠授乳期などの場合の栄養補給に対し予防的又は治療的に用いる場合に有用である。

産業上の利用可能性

本発明により、保存時の温度変化や経時的な変化によって生じる鉄味風味変化の悪化度を最小限にとどめ、品質上、製造時と同程度または近い風味に保った嗜好性の高い鉄含有液剤を提供することが可能となった。

従って、滋養強壮、虚弱体質、肉体疲労・病中病後・胃腸障害（虚弱）・食欲不振・血色不良・冷え症・栄養障害・発熱性消耗性疾患・妊娠授乳期などの場合の栄養補給に対し予防的又は治療的に用いる場合に有用である。

請 求 の 範 囲

1. 鉄成分及びオイゲノール含有成分からなる鉄化合物含有液剤。
2. 鉄成分、オイゲノール含有成分、並びにL型アミノ酸塩及びグルコン酸塩の少なくとも1種からなる鉄化合物含有液剤。
3. 鉄成分が、クエン酸鉄アンモニウム及びクエン酸第一鉄ナトリウムから選ばれる1種又は2種である請求の範囲1又は2記載の鉄化合物含有液剤。
4. 鉄成分が、液剤中に鉄量として0.0005～0.1W/V%含有する請求の範囲1～3のいずれか記載の鉄化合物含有液剤。
5. オイゲノール含有成分が、バナナフレーバーである請求の範囲1～4のいずれか記載の鉄化合物含有液剤。
6. オイゲノール含有成分が、液剤中に0.001～10W/V%含有する請求の範囲1～5のいずれか記載の鉄化合物含有液剤。
7. L型アミノ酸塩のL型アミノ酸が、L-アスパラギン酸及びグルタミン酸の少なくとも1種である請求の範囲2～6のいずれか記載の鉄化合物含有液剤。
8. L型アミノ酸塩及びグルコン酸塩が、それぞれカルシウム、マグネシウム、銅、亜鉛又はマンガンとの塩である請求の範囲2～7のいずれか記載の鉄化合物含有液剤。
9. L型アミノ酸塩が、液剤中にL型アミノ酸として0.02～3.0V/W%含有する請求の範囲2～8のいずれか記載の鉄化合物含有液剤。

10. グルコン酸塩が、液剤中にグルコン酸として0.02～2.0V/W%含有する請求の範囲2～9のいずれか記載の鉄化合物含有液剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02717

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K33/26, A61K9/08, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K33/26, A61K9/08, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 2-72843, A (The Proctor and Gamble Co.), March 13, 1990 (13. 03. 90) & EP, 343703, A	1, 4-6 3
Y	JP, 3-7228, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), January 14, 1991 (14. 01. 91) (Family: none)	3
A	JP, 2-212, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), January 5, 1990 (05. 01. 90) & EP, 312249, A	1 - 10
A	JP, 8-175943, A (Lion Corp.), July 9, 1996 (09. 07. 96) (Family: none)	1 - 10
A	R.K. Baslas, Interaction of eugenol (compound of perfumery importance) with metals Pt. II. Indian Perfumer, Vol. 31, No. 3 (1987) p. 224-230	1 - 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 20, 1997 (20. 10. 97)

Date of mailing of the international search report

October 28, 1997 (28. 10. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/02717

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁴ A61K33/26, A61K9/08, A61K47/10, A61K47/14,
A61K47/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁴ A61K33/26, A61K9/08, A61K47/10, A61K47/14,
A61K47/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 2-72843, A (ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー) 1 3. 3月. 1990 (13. 03. 90) & EP, 343703, A	1, 4-6 3
Y	J P, 3-7228, A (大正製薬株式会社) 14. 1月. 1991 (14. 01. 91) (ファミリーなし)	3
A	J P, 2-212, A (武田薬品工業株式会社) 5. 1月. 1990 (05. 01. 90) & EP, 312249, A	1-10
A	J P, 8-175943, A (ライオン株式会社) 9. 7月. 1996 (09. 07 . 96) (ファミリーなし)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 10. 97

国際調査報告の発送日

28.10.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4C 9551

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	R. K. Baslas, Interaction of eugenol (compound of perfumery importance) with metals Pt. II. Indian Perfumer, Vol. 31, No. 3 (1987) p. 224-230	1-10